

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 199 51 360 A 1

⑲ Aktenzeichen: 199 51 360.0
⑳ Anmeldetag: 26. 10. 1999
㉑ Offenlegungstag: 3. 5. 2001

㉒ Int. Cl. 7:
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/04
C 07 D 413/04
C 07 D 417/04
C 07 D 209/42
A 61 P 29/00

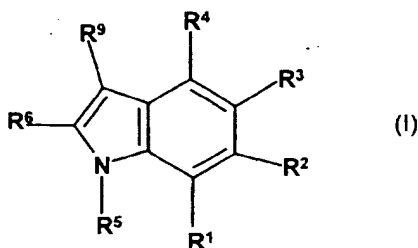
DE 199 51 360 A 1

㉒ Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

㉒ Erfinder:
Ritzeler, Olaf, Dr., 65931 Frankfurt, DE; Stilz, Hans
Ulrich, Dr., 65929 Frankfurt, DE; Neises, Bernhard,
Dr., 77652 Offenburg, DE; Jähne, Gerhard, Dr.,
65929 Frankfurt, DE; Habermann, Jörg, 65812 Bad
Soden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉒ Substituierte Indole
㉒ Verbindungen der Formel I



eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Propy-
laxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf
eine verstärkte Aktivität von NF κ B beteiligt ist.

DE 199 51 360 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue substituierte Indole, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

- 5 In der Patentanmeldung WO 94/12478 werden unter anderem Indolderivate beschrieben, die die Blutplättchen-Aggregation inhibieren.

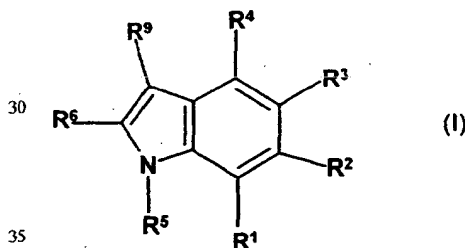
NFκB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Genen aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNFα oder IL-6 kodieren. NFκB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor IκB vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von IκB. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFκB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

10 In Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen oder Atherosklerose ist NFκB über das normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NFκB ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort zur Verstärkung der Cytostatika Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, daß Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFκB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der Gene interferieren.

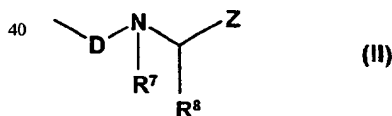
Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von IκB. Diese Phosphorylierung wird durch die spezifische IκB-Kinase reguliert. Bisher sind keine Inhibitoren bekannt, die spezifisch IκB-Kinase inhibieren.

20 In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien) oder Atherosklerose zu erhalten, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Benzimidazole starke und sehr spezifische Inhibitoren der IκB-Kinase sind.

25 Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I

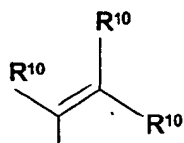


und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,

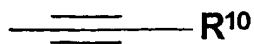


45 worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,
R⁷ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
R⁸ für R⁹ oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,
R⁹ für

- 50 1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. (C₁-C₆)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
- 55 4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
4.4 -O-R¹⁰
4.5 = O,
60 4.6 Halogen,
4.7 -CN,
4.8 -CF₃,
4.9 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
4.10 -C(O)O-R¹⁰
65 4.11 -C(O)-N(R¹⁰)₂,
4.12 -N(R¹⁰)₂,
4.13 (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
4.14 Rest der Formel



oder
4.15 Rest der Formel



R¹⁰ für

- a) Wasserstoffatom,
- b) (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 1. Aryl,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 5. Halogen,
 6. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist oder
 7. -COOH,
- c) Aryl,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis c),

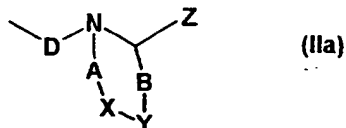
Z für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. -C(O)-R¹¹ steht, worin

R¹¹ für

1. -O-R¹⁰ oder
2. -N(R¹⁰)₂ steht, oder

R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



worin D, Z und R¹¹ wie in Formel II definiert sind,

A für Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

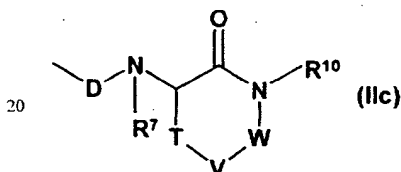
wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C₁-C₈)-Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1. -OH,
- 1.2. (C₁-C₈)-Alkoxy,
- 1.3. Halogen,
- 1.4. -NO₂,
- 1.5. -NH₂,
- 1.6. -CF₃,
- 1.6. -OH,

- 1.7 Methylendioxy,
 1.8 -C(O)-CH₃,
 1.9. -CH(O),
 1.10. -CN,
 5 1.11. -COOH, ..
 1.12. -C(O)-NH₂,
 1.13. (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
 1.14. Phenyl,
 1.15. Phenoxy,
 10 1.16. Benzyl,
 1.17. Benzyloxy oder
 1.18. Tetrazolyl, oder

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der
 15 Formel IIc,



worin D, R⁷ und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,
 25 T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,
 W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,
 V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder
 T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,
 wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht
 30 mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und
 Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubsti-
 tuiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Sub-
 stituenten,
 und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

- 35
1. Wasserstoffatom
 2. Halogen oder
 3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 40 5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
 6. (C₁-C₆)-Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

- 45
1. Wasserstoffatom,
 2. -CN,
 3. -O-R¹⁰,
 4. -N(R¹⁰)₂,
 5. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 - 50 6. Halogen oder
 7. -CF₃ stehen,

R⁵ für

- 55
1. Wasserstoffatom,
 2. -OH oder
 3. =O steht, und

R⁶ für

- 60
1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist oder
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist,
 steht.

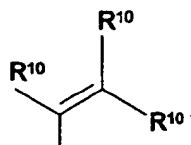
65

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei
 einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin
 R⁷ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für

1. (C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.3 -O-R¹⁰,
- 1.4 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.5 -N(R¹⁰)₂,
- 1.6 Rest der Formel



oder

- 1.7 Rest der Formel,



oder

2. für den charakteristischen Rest eine Aminosäure steht,

R⁹ für

1. R⁸,
2. (C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
 - 2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 2.2 Halogen,
 - 2.3 -CN oder
 - 2.4 -CF₃, oder
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R¹⁰ für

- a) Wasserstoffatom,
- b) (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 1. Aryl,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 5. Halogen,
 6. -N-(C₁-C₆)_n-Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch -COOH substituiert ist oder
 7. -COOH,
- c) Aryl,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und für den Fall des (R¹⁰)₂ hat R¹⁰ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch NH₂, OH oder (C₁-C₄)-Alkyl oder
2. -C(O)-R¹¹ steht, worin

R¹¹ für

1. -O-R¹⁰ oder
2. -N(R¹⁰)₂ steht, oder

R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Isochinolin, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxat-

hiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF₃ oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrho-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Tetrahydroisochinolin, oder;

R⁸ und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperilyn, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Tetrazol, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzinimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Triazolone, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF₃ oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrho-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole und Isochinolin, und

die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom
2. Halogen oder
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclen mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclen unsubstituiert oder substituiert ist, oder
6. (C₁-C₆)-Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom
2. -CN,
3. -CF₃
4. -OR¹⁰,
5. -N(R¹⁰)₂,
6. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist oder
7. Halogen stehen,

R⁵ für Wasserstoffatom steht und
R⁶ für

1. Phenyl, ein oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch
 - 1.1 -CN,
 - 1.2 -CF₃,
 - 1.3 Halogen,
 - 1.4 -OR¹⁰,
 - 1.5 -N(R¹⁰)₂,
 - 1.6 -NH-C(O)-R¹¹,
 - 1.7 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 - 1.8 -C(O)-R¹¹ oder
 - 1.9 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ oder
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder
3. Heterocyclen mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclen unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff "(C₁-C₆)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "R⁷ und R⁸ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Tetrazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indol, Isoindol, Indazol, Benzinimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Chinnolin, Pteridin, Triazolone, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF₃ oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrho-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Imidazolidin, -Carbolen und benz-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. (C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-

carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentylloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylen oder als 1,3-Phenylen vorliegen können.

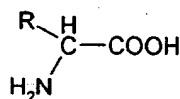
Phenylen-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (-C₆H₄-CH₂-) und Phenylenethyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH₂-C₆H₄-). Phenylen-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -N(R¹¹)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -N(R¹⁰)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, -Hydroxy, -N(R¹⁰)₂, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Der Begriff "Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Heterocyclus ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkoxy wie Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch (C₁-C₈)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche durch F, CN, CF₃ oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benzaniellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[h]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von α -Aminosäuren ist wie folgt:



5

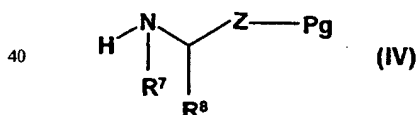
Die α -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest" einer Aminosäure bezeichnet wird.

Für den Fall, daß R^8 den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristischen Reste der folgenden natürlich vorkommenden α -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosäure die eingesetzt werden als Rest R^8 auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoadipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Aminopimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Amino-heptansäure, Picecolinsäure, Hydroxylysin, Sarkosin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyl-lysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, allo-Hydroxylysin, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphthyl)-alanin, 3-(1-Naphthyl)-alanin, Homophenylalanin, Homocystein, Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder $-\text{NH}-\text{NR}^{11}-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

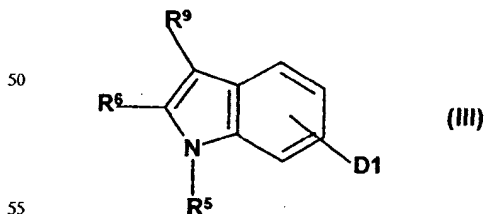
Als geeignete Schutzgruppe werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urthan-Typ, Benzylloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R^9 dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,

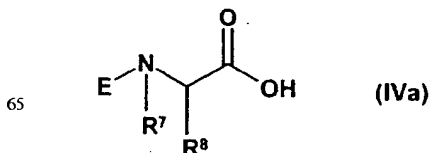


worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R^7 und R^8 wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,



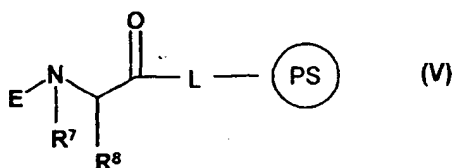
wobei D1 -COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R^5 , R^6 und R^9 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel IVa,

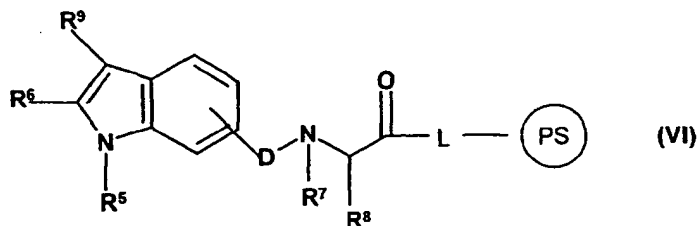


worin R^7 und R^8 wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxyl-

gruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS anknüpft, wobei eine Verbindung der Formel V



entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R⁵, R⁶ und R⁹ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Nach der Verfahrensvariante a) werden die Säurefunktionen der Verbindungen der Formel IVa mit einer Schutzgruppe Pg versehen, diese selektive Carbonsäuren-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. In der Verfahrensvariante b) wird die Aminofunktionen der Ausgangsverbindungen der Formeln mit einer Schutzgruppe E versehen, diese selektive Aminogruppen-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. Als geeignete Schutzgruppe Pg wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen Carboxy-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Alkylester-Typ, wie Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, iso-Propyl-, Benzyl-, Fluorenylmethyl-, Allyl-, Arylester-Typ, wie Phenyl-, Amid-Typ, wie Amid- oder Benzhydrylamin.

Als geeignete Schutzgruppe E wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzyloxycarbonyl(Z), t-Butyloxycarbonyl(Boc), 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder von Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl von Alkyl-Typ wie Benzyl.

Besonders geeignet hat sich dafür auch die (Trimethyl-silyl)ethoxycarbonyl (Teoc)Gruppe (P. Kociński, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

Die Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate erfolgt nach einer Methode wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band E6-2A bzw. E6-2B beschrieben ist. So lassen sich zur Darstellung der Indolcarbonsäure-Derivate der Formel III bevorzugt Hydrazinobenzoesäuren und Aryl- oder Heteroarylketone, in Gegenwart von Polyphosphorsäure als Lösungsmittel bei 145°C umsetzen. Die Darstellung der benötigten Hydrazinobenzoesäuren erfolgt nach dem Fachmann geläufigen Methoden z. B. aus den entsprechenden Benzoesäure-anilinen, Aryl- oder Heteroarylketone werden ebenfalls nach dem Fachmann gängigen Methoden z. B. aus den entsprechenden Säurechloriden oder Nitrilen durch Umsetzung mit z. B. Organometall-Verbindungen hergestellt.

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohl bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel oder Kupplungsreagenzien kommen Verbindungen wie Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), das O-((Cyano(ethoxycarbonyl)-methyl)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TOTU) oder Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

Die Kondensationen können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß die vorhandenen, nicht reagierenden Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als (C₁-C₆)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen wie Nitrogruppen oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kondensation durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylgruppen in Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethoxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Der in den Formeln V und VI mit PS bezeichnete polymere Träger ist ein quervernetztes Polystyrolharz mit einem als Zwischenkette L bezeichneten Linker. Dieser Linker trägt eine geeignete funktionelle Gruppe, beispielsweise Amin bekannt beispielsweise als Rink-Amid Harz, oder eine OH-Gruppe, bekannt beispielsweise als Wang-Harz oder Kaiser's Oxim-Harz). Alternativ können andere polymere Träger wie Glas, Baumwolle oder Cellulose mit verschiedenen Zwischenketten L eingesetzt werden.

Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z. B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

- 5 Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z. B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

- 10 Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

A. Allgemeine Vorgehensweise zur Kopplung von geschützten Aminocarbonsäuren der Formel IVa an den festen Träger:

- 15 Die Synthese wurde in Reaktoren mit je 15 ml Reaktionsvolumen durchgeführt.

Jeder der Reaktoren wurde mit 0,179 g Rink-Amid-AM Harz (Fmoc-Rink-Amid AM/Nova-Biochem; Beladung 0,56 mmol/g; d. h. 0,1 mmol/Reaktor) befüllt. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Harz wurden in jeden Reaktor eine 30%ige Piperidin/DMF-Lösung zudosiert und die Mischung 45 Minuten (Min) lang geschüttelt. Anschließend wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (DMF) 3 mal gewaschen.

- 20 Zur Kopplung der geschützten Aminosäure wurden zu dem so vorbereiteten Harz je eine 0,5 molare Lösung der entsprechenden Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol in DMF); Lösung von HOBt (0,33 mmol in DMF) und eine Lösung von DIC (0,33 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden (h) bei 35°C geschüttelt. Anschließend wurde das Harz mehrmals mit DMF gewaschen.

- 25 Zur Überprüfung der Kopplung wurden einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen; in allen Fällen war der Test negativ.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte, wie oben erwähnt, mit 30%iger Piperidin/DMF-Lösung.

Zur Kopplung der Indolcarbonsäuren wurde eine 0,1 molare Lösung der entsprechenden 4- oder 5-substituierten Säure (0,4 mmol in DMF); eine 0,5 molare Lösung des Kopplungsreagenzes TOTU (0,44 mmol in DMF) und eine 0,5 molare Lösung DIPEA (0,6 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden bei 40°C geschüttelt. Anschließend wurde mehrmals mit DMF gewaschen.

- 30 Zur Reaktionskontrolle wurden wiederum einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen.

Zur Abspaltung der gewünschten Substanzen vom festen Träger wurde das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde die Abspaltungslösung (50% Dichlormethan und 50% einer Mischung aus 95% TFA, 2% H₂O, 3% Triisopropylsilan) zudosiert und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgefällt und filtriert.

- 35 Die festen Rückstände enthielten die gewünschten Produkte meist in hoher Reinheit oder wurden beispielsweise mit präparativer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer reversen Phase (Eluenten: A: H₂O/0,1% TFA, B: Acetonitril/0,1% TFA) fraktioniert. Lyophilisation der erhaltenen Fraktionen lieferte die gewünschten Produkte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formeln I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidodisulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

- 50 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von IkB-Kinase beteiligt ist. Dazu gehören beispielsweise Asthma, Rheumatoide Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Alzheimers Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt oder Atherosklerose.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 60 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit prorahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen.

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (TAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22°C bis 26°C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

Beispiele

Darstellung substituierter Indolcarbonsäuren

Verfahrensvariante A)

2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure

Es wurden 1,96 g (10 mMol) Deoxybenzoin und 1,52 g 4-Hydrazinobenzoesäure im Mörser kleingerieben und anschließend im offenen Kolben 15 Minuten (min) bei 160°C zusammengeschmolzen. Die abgekühlte Schmelze wurde mit 100 ml Essigsäure und 30 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden (h) unter Rückfluß erhitzt. Beim Versetzen der abgekühlten Lösung mit Wasser fiel das Produkt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure aus. Man saugte ab, wusch den Rückstand mit Wasser nach und trocknete. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mit warmem Toluol verrührt, abgesaugt und erneut getrocknet. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure.

Verfahrensvariante B)

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure

Es wurden 20 g P₂O₅ mit 12,5 ml H₃PO₄ (85%) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung stark erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 60°C abgekühlt und es wurden 8,90 g (65,84 mMol) 4-Propionylpyridin und 4,20 g (27,60 mMol) 4-Hydrazinobenzoesäure dazugegeben. Anschließend wurde 45 min bei 145°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, worauf das gelb gefärbte Produkt 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure ausfiel. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Die so in quantitativer Ausbeute erhaltene 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde ohne weitere Reinigung für die Kopplung mit Aminosäure-derivaten benutzt.

Kopplung von Aminosäure-derivaten mit substituierten Indolcarbonsäurederivaten Verfahrensvariante C)

Beispiel 1

2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid

Es wurden 0,16 g (0,5 mMol) 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und nacheinander mit 0,11 g (0,5 mMol) L-Homophenylalaninamid Hydrochlorid, 0,16 g TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyl]uroniumtetrafluoroborat) und 0,14 ml (1 mMol) Diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderten Druck eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingengt. Man erhielt 2,3-Diphenyl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-3-phenyl-propyl)-amid mit dem Schmelzpunkt 120°C bis 125°C.

Beispiel 7

3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid (1-carbamoyl-3-pyrrol-1-yl-propyl)-amid

Es wurden 0,13 g (0,5 mMol) 3-Methyl-2-pyridin-4-yl-1H-indole-5-carboxylic acid (siehe Verfahrensvariante A) bei RT in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) gelöst und nacheinander mit 0,083 g (0,5 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid 0,16 g (0,5 mMol) TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyl]uronium-tetrafluoroborat) und 0,14 ml (1 mMol) Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührte 6 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderten Druck eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingengt. Die Reinigung erfolgte mittels präp. HPLC

a: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure

Zu einer mit Argon gespülten Lösung v. 1,25 g (5,0 mMol) N_α -Z-L-2,4-diaminobuttersäure in 60 ml Wasser wurden 0,66 g (5,0 mMol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran gefolgt von 1,7 ml Eisessig gegeben und 12 h bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$: 100/5/1) gereinigt. Nach Entfernung des Elutionsmittels wurden 1,3 g (87%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure erhalten.

10

b: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid

1,2 g (4,0 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäure und 0,61 g (4,0 mMol) N-Hydroxybenzotriazol-ammoniumsalz wurden zusammen in 10 ml DMF gelöst, bei 0°C mit 0,82 g (4,0 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,68 ml (4,0 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt, 30 min bei 0°C und 3 h bei 20°C gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und das Filtrat i. V. zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$: 100/5/1) gereinigt. Ausbeute: 0,89 g (74%)

15

c: 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid

0,80 g (2,65 mMol) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-benzyloxycarbonylamino-buttersäureamid gelöst in 20 ml Methanol wurden unter Inertgas mit 80 mg Katalysator (10% Pd-C) versetzt, anschl. wurde bis zur vollständigen Abspaltung der Z-schutzgruppe Wasserstoff eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und eindampfen des Filtrates wurden 0,4 g (90,5%) 4-(1-Pyrrolyl)-L-2-amino-buttersäureamid erhalten.

25

2. Verfahrensvariante D)

Beispiel 3

2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid

30

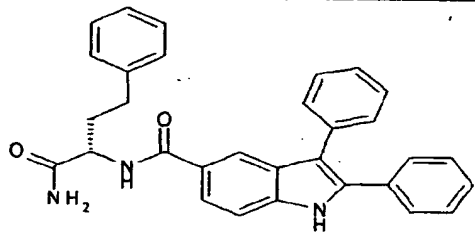
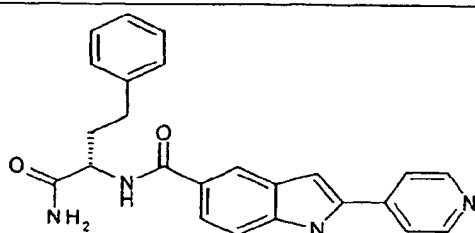
Zu 0,20 g (0,84 mMol) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure wurde 0,21 g (1,07 mMol) 2-Amino-3-phenylsulfanyl-propionsäure in 40 ml DMF zugegeben und bei 0°C wurden 0,66 g (1,27 mMol) Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino-phosphonium-hexafluorophosphat und 0,37 ml (2,12 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin zugegeben und man rührte 2 h bei 20°C. Die Lösung wurde unter verminderten Druck eingeeengt und mittels Mitteldruck Säulen Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ wie 9 : 1) gereinigt. Es wurden so 0,19 g (54%) 2-Pyridin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäure(1-carbamoyl-2-phenylsulfanyl-ethyl)-amid erhalten.

35

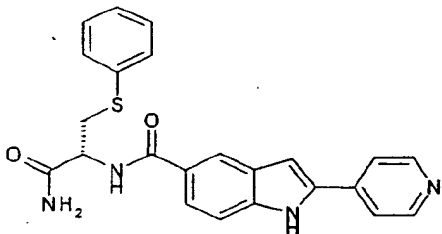
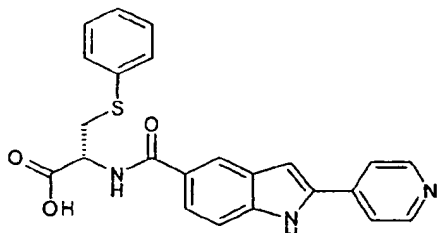
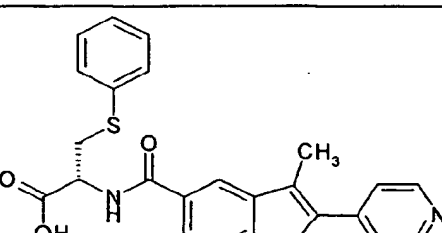
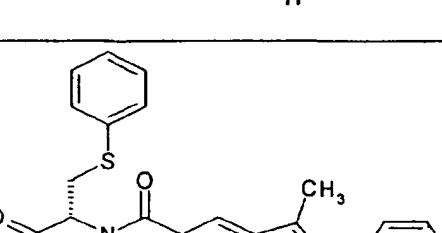
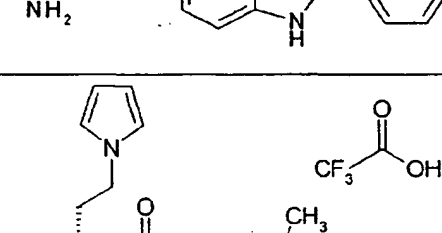
In der nachfolgenden Tabelle 1 wurden die Verbindungen analog zu den Verfahren A) bis D) hergestellt.

Tabelle 1

40

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
1		M.W. = 473,58 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	474,2	Verf.: A) ; Verf.: C)
2		M.W. = 398,46 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$	399,3	Verf.: B) Verf.: C)

65

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
3		M.W. = 416,50 <chem>C23H20N4O2S</chem>	417,1	Verf.: A) Verf.:D)
4		M.W. = 417,9 <chem>C23H19N3O3S</chem>	418,1	Verf.: B) Verf.:C)
5		M.W. = 431,51 <chem>C24H21N3O3S</chem>	432,1	Verf.: B) Verf.:C)
6		M.W. = 430,53 <chem>C24H22N4O2S</chem>	431,2	Verf.: B) Verf.:C)
7		M.W. = 516,47 <chem>C23H22N4O3</chem> * <chem>C2HF3O2</chem>	403,2	Verf.: B) Verf.:C)

Beispiel	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
8		M.W. = 475,50 $C_{24}H_{25}N_5O_2 \cdot C_2H_4O_2$	416,5	Verf.: B) Verf.: C)

Pharmakologische Beispiele

I κ B-Kinase ELISA

Die Aktivität der I κ B-Kinase wurde mit einem ELISA, bestehend aus einem biotiniertem Substratpeptid, welches die Aminosäuresequenz im Protein I κ B von Serine 32 bis 36 enthält, und einem spezifischen poly- oder monoklonalen Antikörper (z. B. von New England Biolabs, Beverly, MA, USA, Kat.: 9240), der nur an die phosphorylierte Form des Peptids I κ B bindet, bestimmt. Dieser Komplex wurde an einer antikörperbindenden Platte (Protein A beschichtet) immobilisiert und mit einem Konjugat aus einem biotinbindenden Protein und HRP (z. B. Streptavidin-HRP) detektiert. Die Aktivität konnte an Hand einer Standardkurve mit Substratphosphopeptid quantifiziert werden.

Durchführung

Zur Gewinnung des Kinasekomplexes wurden 10 ml HeLa S3-Zelleextrakt S100 mit 40 ml 50 mM HEPES, pH 7,5, verdünnt, auf 40% Ammoniumsulfat gebracht und auf Eis 30 Minuten inkubiert. Das präzipitierte Pellet wurde in 5 ml SEC Puffer (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 10 mM 2-Glyzerophosphat) gelöst, bei 20.000 \times g für 15 Minuten zentrifugiert und durch einen 0,22 μ m Filter filtriert. Die Probe wurde auf eine 320 ml Superose-6 FPLC Säule (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Schweden) aufgetragen, die mit SEC Puffer äquilibriert war und mit einer Flußrate von 2 ml/min bei 4°C betrieben wurde. Die Fraktionen, die bei der Laufzeit des 670 kDa Molekulargewichtstandards lagen, wurden für die Aktivierung vereinigt. Die Aktivierung wurde durch eine 45-minütige Inkubation mit 100 nM MEKK1A, 250 μ M MgATP, 10 mM MgCl₂, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM 2-Glyzerophosphat, 2,5 μ M Microcystin-LR bei 37°C erreicht. Das aktivierte Enzym wurde bei -80°C gelagert.

Die in DMSO gelösten Testsubstanzen (2 μ L) wurden 30 Minuten bei 25°C mit 43 μ L aktiviertem Enzym (1 : 25 verdünnt in Reaktionspuffer 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 10 mM β -Glycerophosphat, 2,5 μ M Microcystin-LR) vorinkubiert. Dann wurden 5 μ L Substratpeptid (Biotin-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (200 μ M) dazugegeben, eine Stunde inkubiert und mit 150 μ L 50 mM HEPES pH 7,5, 0,9% BSA, 50 mM EDTA, Antikörper [1 : 200] abgestoppt. 100 μ L des abgestoppten Reaktionsgemisches bzw. einer Standardphosphopeptidverdünnungsreihe (Biotin-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂) wurden dann in eine Protein-A Platte (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, USA) überführt und 2 Stunden unter Schütteln inkubiert. Nach 3 Waschschritten mit PBS, wurden 100 μ L 0,5 μ g/ml Streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) (verdünnt in 50 mM HEPES/ 0,1% BSA) für 30 Minuten hinzugegeben. Nach 5 Waschschritten mit PBS, wurden 100 μ L TMB-Substrat (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, USA) hinzugegeben und die Farbentwicklung durch Zugabe von 100 μ L 0,18 M Schwefelsäure abgestoppt. Die Absorption wurde bei 450 nm gemessen. Die Standardkurve wurde durch lineare Regression entsprechend einer 4-Parameter Dosis-Wirkungsbeziehung erzeugt. An Hand dieser Standardkurve wurde die Enzymaktivität bzw. deren Inhibition durch die Testsubstanzen quantifiziert.

Methode PKA, PKC, CK II

cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Caseinkinase II (CK II) wurden mit den entsprechenden Testkits von Upstate Biotechnology gemäß der Vorschrift des Hersteller bei einer ATP-Konzentration von 50 μ M bestimmt. Abweichend wurden statt Phosphocellulosefilter Multi-Screen-Platten (Millipore; Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHN010) mit dem entsprechenden Absaugsystem verwendet. Die Platten wurden anschließend in einem Wallac Microbeta Szintillationszähler vermessen. Es wurde jeweils 100 μ M der Testsubstanz eingesetzt.

Jede Substanz wurde in Doppelbestimmung getestet. Von den Mittelwerten (Enzym mit und ohne Substanzen) wurde der Mittelwert des Blanks (ohne Enzym) subtrahiert und die % Inhibition errechnet. IC₅₀-Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraFit 3.0 durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2

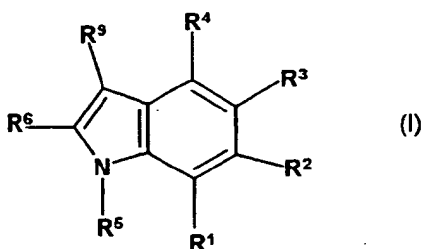
Kinaseinhibition bei einer Substanzkonzentration von 100 μ M oder IC₅₀ in μ M

Beispiel Nummer	I κ B-Kinase IC ₅₀	PKA %-Hemmung	PKC %-Hemmung	CK II %-Hemmung
1	32	n.b.	n.b.	n.b.
2	0,61	24	15	35
3	0,55	35	39	37
4	0,50	42	33	47
5	1,8	55	8	27
6	4,9	60	58	39
7	3,0	n.b.	n.b.	18

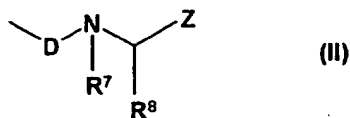
n.b. bedeutet nicht bestimmt

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,



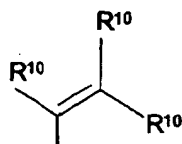
worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁷ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

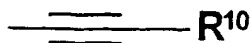
R⁸ für R⁹ oder den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R⁹ für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. (C₁-C₅)-Alkyl steht, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 4.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
 - 4.4 -O-R¹⁰,
 - 4.5 =O,
 - 4.6 Halogen,
 - 4.7 -CN,
 - 4.8 -CF₃,
 - 4.9 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
 - 4.10 -C(O)O-R¹⁰,
 - 4.11 -C(O)-N(R¹⁰)₂,
 - 4.12 -N(R¹⁰)₂,
 - 4.13 (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 - 4.14 Rest der Formel



oder
4.15 Rest der Formel



R^{10} für

- a) Wasserstoffatom,
- b) (C_1-C_6) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 1. Aryl,
 2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,
 3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,
 5. Halogen,
 6. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch $-COOH$ substituiert ist oder
 7. $-COOH$,
- c) Aryl,
- d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
- e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis c),

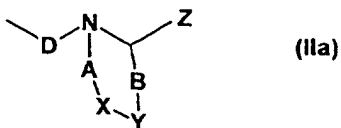
Z für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
4. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin

R^{11} für

1. $-O-R^{10}$ oder
2. $-N(R^{10})_2$ steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,



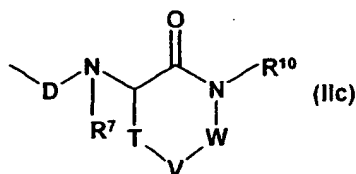
worin D, Z und R^{11} wie in Formel II definiert sind,

- A für Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,
- Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder
- X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,
- wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,
- wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch (C_1-C_8) -Alkyl, unsubstituiert oder ein- bis zweifach substituiert durch

- 1.1 $-OH$,
- 1.2 (C_1-C_8) -Alkoxy,
- 1.3 Halogen,
- 1.4 $-NO_2$,
- 1.5 $-NH_2$,
- 1.6 $-CF_3$,
- 1.6 $-OH$,
- 1.7 Methylendioxy,
- 1.8 $-C(O)-CH_3$,
- 1.9 $-CH(O)$,
- 1.10 $-CN$,
- 1.11 $-COOH$,

- 1.12. $-C(O)-NH_2$,
- 1.13. (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 1.18. Tetrazolyl, oder

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc.



worin D, R^7 und R^{10} wie in Formel II definiert sind, T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest $-CH_2-$ steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom,

nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff

und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem

unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis

1.18. definierten Substituenten,

und die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig

voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder
6. (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. $-CN$,
3. $-O-R^{10}$,
4. $-N(R^{10})_2$,
5. $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
6. Halogen oder
7. $-CF_3$ stehen,

R^5 für

1. Wasserstoffatom,
2. $-OH$ oder
3. $=O$ steht, und

R^5 für

1. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist, steht.

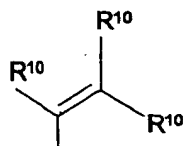
2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für einen Rest der Formel II steht, worin

R^7 für Wasserstoffatom oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

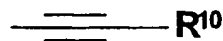
R^8 für

1. (C_1-C_4) -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.2 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist,
- 1.3 $-O-R^{10}$,
- 1.4 $-S(O)_x-R^{10}$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.5 $-N(R^{10})_2$,
- 1.6 Rest der Formel



oder
1.7 Rest der Formel



oder

2. für den charakteristischen Rest einer Aminosäure steht,

R_9 für

1. R^8 ,

2. (C_1-C_4) -Alkyl, worin Alkyl gerade oder verzweigt ist und unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

2.1 Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

2.2 Halogen,

2.3 $-CN$ oder

2.4 $-CF_3$ oder

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist, steht,

R^{10} für

a) Wasserstoffatom,

b) (C_1-C_6) -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1. Aryl,

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern,

3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern,

5. Halogen,

6. $-N-(C_1-C_6)_n$ -Alkyl, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder durch $-COOH$ substituiert ist, oder

7. $-COOH$,

c) Aryl,

d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder

e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern steht und

für den Fall des $(R^{10})_2$ hat R^{10} unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e),

Z für

1. 1,3,4-Oxadiazol, worin 1,3,4-Oxadiazol unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch NH_2 , OH oder (C_1-C_4) -Alkyl oder

2. $-C(O)-R^{11}$ steht, worin

R^{11} für

1. $-O-R^{10}$ oder

2. $-N(R^{10})_2$ steht, oder

R^7 und R^8 bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Triazolone, Oxadiazolone, Isoxazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Isochinolin, Tetrahydrochinolin und Tetrahydroisochinolin, oder

R^8 und Z bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Pyrazolin, Phthalazin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, 1,3,4-Oxadiazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Tetrazol, 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-Oxide, Oxadiazolone, Isoxazolone, Triazolone, Oxadiazolidindione, Triazole, welche unsubstituiert oder durch F, CN, CF_3 oder $COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind, 3-Hydroxypyrro-2,4-dione, 5-Oxo-1,2,4-Thiadiazole, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder substituiert ist,

4. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert ist,

5. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclus unsubstituiert oder substituiert ist, oder

6. (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. -CN,
3. -CF₃,
4. -OR¹⁰,
5. -N(R¹⁰)₂,
6. -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist oder
7. Halogen stehen,

R^5 für Wasserstoffatom steht und

R^6 für

1. Phenyl, ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert durch

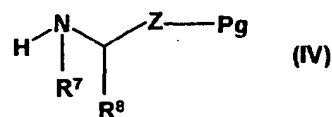
- 1.1 -CN,
- 1.4 -CF₃,
- 1.5 Halogen,
- 1.4 -OR¹⁰,
- 1.5 -N(R¹⁰)₂,
- 1.6 -NH-C(O)-R¹¹,
- 1.7 -S(O)_x-R¹⁰, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 ist,
- 1.8 -C(O)-R'' oder
- 1.9 -(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂ oder

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, worin Heteroaryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten oder

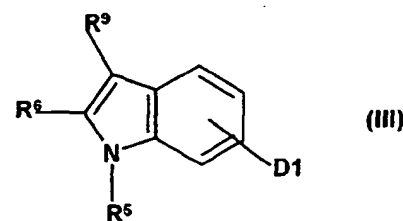
3. Heterocyclen mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin Heterocyclen unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1 bis 1.9 definierten Substituenten, steht.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel IV,

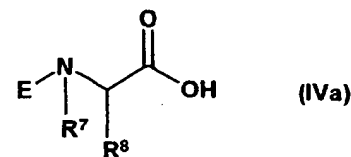


worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und Z, R⁷ und R⁸ wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

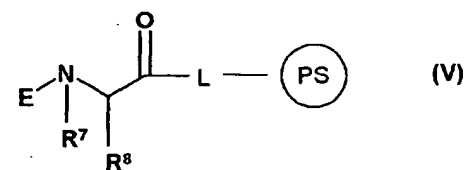


wobei D1 -COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R⁵, R⁶ und R⁹ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

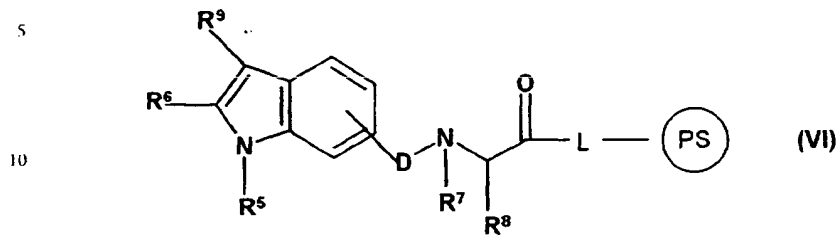
- b) eine Verbindung der Formel IVa,



worin R⁷ und R⁸ wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R^5 , R^6 und R^9 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

5. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFκB beteiligt ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, für die Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer Erkrankungen, Krebserkrankungen oder Atherosklerose.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.